

A Cronobiologia e o Anestesiologista

Nilton Bezerra do Vale, TSA¹, Lúcio Flávio Sousa Moreira² &
Maria Bernadete Cordeiro de Souza

Vale N B, Moreira I F S, Souza M B C - Chronobiology and the Anesthesiologist.

This review summarizes the present knowledge on the rhythm of biological processes under control of the anticipative homeostatic mechanisms. Circadian rhythms are found in normal or ill individuals and in the other animals too; they are related to the neuroendocrine and neurochemical controls and they could be entrained by environmental "zeitgeber". The understanding of variable periodicity rhythms may be fundamental to better control the patient's physiological functions during anesthesia. Alteration of the day life structure of human being caused by patterned social cues, inducing physiological and behavioral changes in sleep, temperature, feeding/drinking, dark/light cycle and endocrine rhythms are discussed too.

Key Words: CHRONOBIOLOGY circadian rhythm

Tivemos em um universo de vinte bilhões de anos, em movimento de expansão, e que ainda terá dez bilhões de existência, agarrados à superfície de um planeta verde - a Terra - pela força gravitacional criada pelo seu movimento de rotação (24h), a uma velocidade de 1.650 km/h incrustados na Via Láctea, completando uma trajetória elíptica de 365 d, 6h, 9 min, 10s (translação) em torno de uma pequena estrela que ainda brilhará por cinco milhões de anos: o Sol. Toda a existência na atual linha do mundo apresenta ritmicidade de período variável; caminha do passado para o futuro e nunca vice-versa; locomove-se sempre numa velocidade inferior à da luz (300.000 km/seg) e, como consequência da primeira e violenta explosão térmica (Big Bang), a anergia sempre flui do quente para o frio. (Vide Fig.1)^{1,3}.

¹ Professor Adjunto de Farmacologia - Depto. Fisiologia da UFRN - Anestesiologista do Hospital Prof. Luís Soares - Natal - RN

² Professor Adjunto de Fisiologia - UFRN

Correspondência para Nilton Bezerra do Vale
Rua Equador, 5 - Conj. Lagoa Nova
5 9 0 0 0 - N a t a l - R N

Recebido em 3 de julho de 1989

Aceito pra publicação em 12 de outubro de 1989

© 1990, Sociedade Brasileira de Anestesiologia

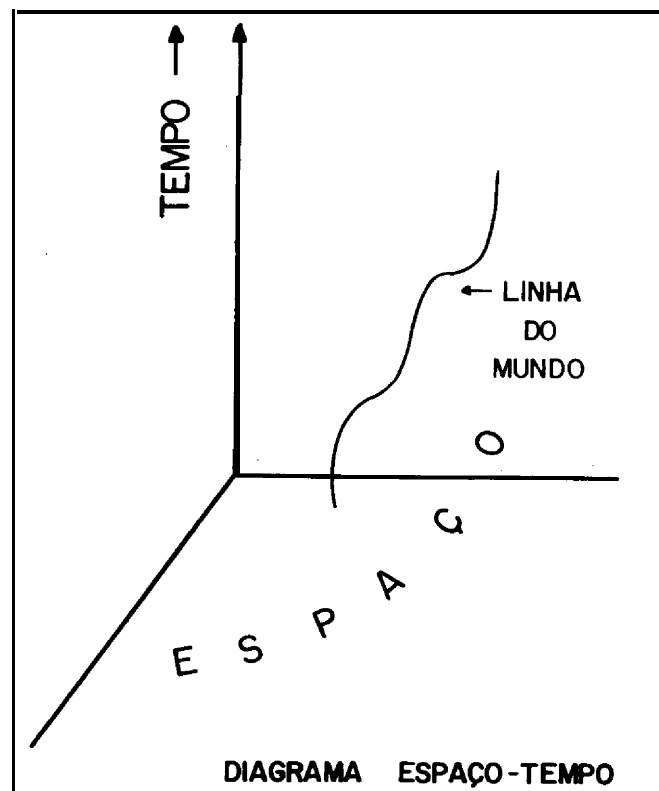


Fig. 1 O objeto que se move na linha tortuosa do mundo (função da aceleração) ocupa o complexo espaço-tempo oriundo da matéria e energia, sendo que na derivada do tempo há a tomada de consciência dos momentos sucessivamente anteriores.

Toda a inteligência atual capaz de perscrutar a grandeza fantástica do universo está apenas no único animal dotado de imaginação: o Homem, este filho das estrelas, criado das cinzas de supernovas que explodiram há bilhões de anos e lhe forneceram toda a matéria cósmica responsável pela sua atual composição (H: 10%, C: 18%, O: 65%, N: 3%)¹⁻³. Assim, como o movimento é uma propriedade intrínseca da atual fase de expansão do universo conhecido, a ritmicidade é encontrada em todos os seres vivos estudados, de onde se pode deduzir que esta estruturação temporal, juntamente com a seleção natural e as mutações, foram indispensáveis para a sobrevivência de seres unicelulares e do Homem no complexo espaço-tempo cósmico⁴⁻⁷. A memória cósmica no Homem parece ser vestigial, mas seu cérebro gera cultura espaço-tempo específica e mudanças sociais que se tornarão os principais sincronizadores de sua adaptação à saúde e à doença, diferentemente dos animais inferiores em que o ciclo

organização e introdução da ritmicidade no caos inicial, como se lê no livro de Gênesis 1: “Deus disse: Exista a luz e a luz existiu; separou a luz das trevas. E chamou a luz, dia; e, às trevas, noite”⁸. Na tradição judaico-cristã, o primeiro calendário de sete dias encontrado na maioria absoluta das civilizações foi obra de Jeová, segundo está escrito em Gênesis 1. “... descansou no sétimo dia de toda a obra que tinha feito e abençoou o dia sétimo”⁹. Também no livro Eclesiastes (3: 1-8) está a demonstração da necessidade temporal da estratificação da vida religiosa-sócio-econômica: “Todas as coisas têm o seu tempo... há tempo de nascer e morrer; plantar e colher; matar e sarar; afligir-se e dançar; espalhar e juntar; abraçar e afastar; adquirir e perder; guardar e jogar fora; rasgar e coser; calar e falar; amor e vida, guerra e paz”⁹. O evangelista Mateus (21: 19-30) narra uma autêntica valorização de ritmos sazonais, quando Cristo amaldiçoa a figueira que não apresentava frutos, mas somente folhas no verão⁹.

Tabela I - História da Cosmologia Cronobiológica a.C.

20 bilhões de anos	-	Origem do Universo na grande explosão térmica (Big Bang) da nuvem de hidrogênio
5 bilhões de anos	-	Massa quente da Via Láctea forma o Sol, do qual se desprende o cinturão de planetas
4 bilhões de anos	-	Terra com movimento de rotação ainda de 3 h e a sua Lua são massas incandescentes
3 bilhões de anos	-	Início da vida no oceano primitivo: duração do dia: 7 h
1 bilhão de anos	-	DNA dissolvido nos procariócitos (memória); fotossíntese na clorofila de microalgas
400 milhões de anos	-	Vida terrestre inicia-se com os anfíbios, extinção dos grandes répteis: dia de 22 h
60 milhões de anos	-	Domínio dos mamíferos e dos Primatas
1 milhão de anos	-	Primeiros ancestrais do Homem: dia de 24 h
500 mil anos	-	Descoberta do fogo: marco da superioridade do reino animal
10 mil anos	-	Início da atual civilização: diminuição da migração e aumento da densidade demográfica
4 mil anos	-	Calendário egípcio anual de 360 dias
460 anos	-	Hipócrates: Tratado dos Ares, das Águas e dos Lugares - variação sazonal das doenças
340 anos	-	Aristóteles: descrição da forma arredondada da Terra pela análise do eclipse lunar.

claro/escuro (C/E) é o principal sincronizador (arrastador)^{4,5,7,8}.

Na teoria evolucionista, o universo iniciou-se com uma grande explosão térmica (Big Bang), originando as galáxias de cuja condensação apareceu o Sol. A sua energia sob forma de luz e calor ainda hoje mantém o cinturão de planetas, em destaque a Terra e seu satélite cuja rápida rotação na fase de corpos incandescentes formava ciclos claro/escuro de 3h^{1,2} (vide Tabela I). A lentificação da rotação da Terra, a formação da atmosfera primitiva e das primeiras moléculas, a presença de DNA (memória e auto-reprodução), o aparecimento da fotossíntese (atividade da clorofila de dia e respiração noturna das plantas) foram eventos em cadeia que redundaram no início da vida terrestre com os anfíbios, que recrudescem com os répteis e alcançou o seu apogeu com os primeiros ancestrais do Homem (vide Tabela I)^{1,2,6}.

Também para os criacionistas, a luz foi essencial na

Mudanças adaptativas do último milhão de anos tornaram o Homem senhor e tirano da natureza: o andar bípede liberando o uso das mãos; o grande desenvolvimento do sistema límbico, permitindo melhor reação ao ambiente; o notável crescimento do encéfalo, dotando-o de inteligência e imaginação; grande capacidade de sonhar pela maior proporção do sono paradoxal; atrofia da pineal como órgão fototrófico, como ocorre nas aves, mas permanecendo como relógio biológico. Enfim, estas e outras mutações selecionaram o *Homo sapiens* como o mais dotado na sua capacidade de atender aos requisitos básicos de sobrevivência: forrageamento, reprodução, proteção à cria, fuga e luta^{21, 3, 6,7}. Após a descoberta do fogo, inicia-se o controle da escuridão noturna e o domínio final do reino animal, ao lhe permitir fabricar armas e utensílios, competir pelo novo *habitat* em cavernas, proteger-se do rigor do frio e iniciar-se na arte da abstração, como a de desenhar figuras nas rochas. Como relíquia da luta contra os predadores, ainda hoje é a madrugada o horário mais pro-

em 1972 dois grupos independentes de pesquisadores isolaram o núcleo supraquiasmático (NSQ) do hipotálamo, principal relógio interno do ritmo circadiano, constituído de 10.000 neurônios, com período de atividade em livre curso de 25,3 h (vide Fig. 2). O NSQ e a pineal são os relógios biológicos circadianos cujas funções cronofisiopatológicas estão sendo cada vez mais exploradas na área psiconeuroendócrina^{17,18}. O conceito de Cannon sobre a existência de mecanismos internos especializados em preservar o equilíbrio do ser vivo (homeostase reativa) foi enriquecido com o conceito de que os organismos vivos estão integrados no tempo e no espaço através do seu protoplasma que vem incorporando os eventos cíclicos ambientais dos primórdios até o presente, o que os capacita a se adaptarem aos mesmos em todo o tempo e lugar (homeostase antecipativa^{7,8,19,20}).

Revolução da Terra e da Lua

A mecânica celeste leva a Terra e seu satélite numa revolução anual em torno do Sol (translação), mas a energia solar não é recebida igualmente devido à inclinação do eixo terrestre. Nas zonas temperadas, animais e plantas são geneticamente determinados a coexistirem com as quatro estações, tanto em hábitos sociais (vestuário, alimento, pico de procriação da primavera), quanto em ventos patológicos (alergia, meningite, depressão do inverno e crises esquizóides, acidentes automobilísticos no verão)²¹⁻²⁴. No corrente ano, a mídia internacional acompanhou a sazonal luta de baleias no inverno ártico contra o gelo, na sua migração anual para o acasalamento em águas quentes dos mares da Califórnia. Nos trópicos há apenas a estação da seca e a das chuvas, tornando vestigiais e sedimentares as diferenças sazonais. No entanto, há fenômenos cíclicos como o da Piracema nos rios, a ciclicidade da reprodução da tartaruga e da lagosta. No território potiguar é notória a chegada das aves de "arribação" para a postura e chocamento de seus ovos na relva quente do inverno, onde se tornam presas fáceis dos caçadores,

Embora tenha perdido a sua atmosfera em decorrência de sua pequena força gravitacional, a Lua influencia a vida dos seres de vida marinha e das populações litorâneas através de sua revolução de 27,3 d em torno da Terra, descolando massas de água oceânica a cada 12,4 h, no fenômeno das marés enchente e vazante⁴. Um exemplo é a famosa travessia a nado do canal da Mancha, que somente é permitida por autoridades inglesas no mês de junho e na fase de lua minguante, onde são mais baixas as marés. Hipoteticamente, a força da Lua desacelerou a rotação da Terra das 3 h/dia, quando ainda era uma massa incandescente, para as

atuais 24 h/dia; inclusive, a cada cem mil anos o dia continua aumentado em 1 seg¹. Estatisticamente, o nascimento do ser humano é mais comum de madrugada, inclusive onde se obtém os melhores índices de Apgar¹⁰. No levantamento realizado em Hospital de Natal no último trimestre de 1988, encontramos um ritmo hebdomadário de nascimento, possivelmente arrastado por fatores sócio-econômico-religiosos, onde o domingo é dia de menor natalidade, bem como um ritmo lunar em que a lua cheia foi um fator facilitador do parto (vide Fig.3). Possivelmente, além dos fatores neuro-humorais desencadeantes do trabalho de parto, a pressão do meio aquático intra-uterino em que vive o feto (líquido amniótico) sofreria modificações pressóricas de maneira similar ao fenômeno da maré alta provocada pela força da lua cheia, facilitando a ruptura da bolsa das águas. Desta maneira, o anestesilogista que pretenda conseguir uma boa casuística obstétrica deve escolher plantões nas noites de lua cheia e nunca trabalhar aos domingos!

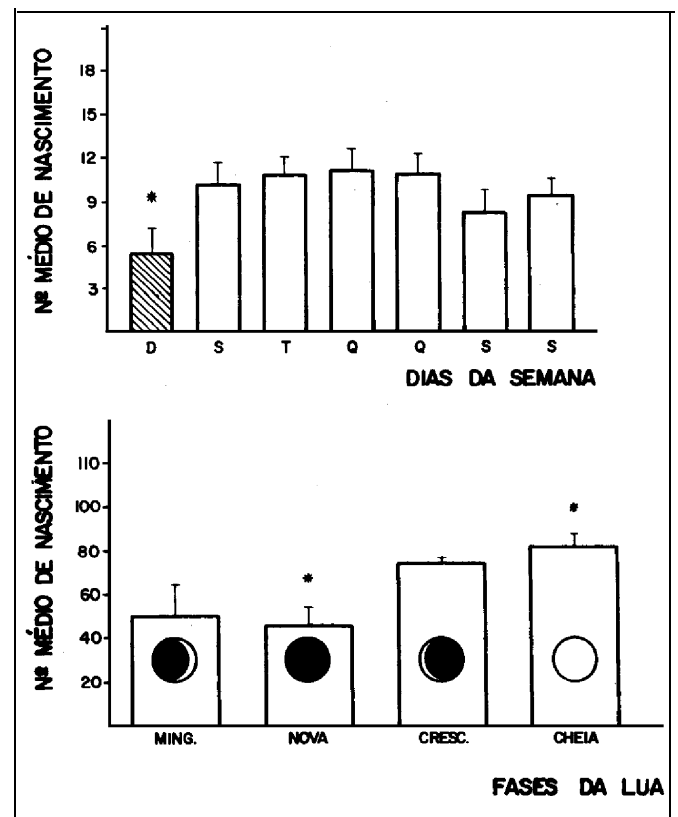


Fig. 3 Número médio de nascimento no último trimestre de 1988 em um hospital de Natal (RN, onde se percebe o ritmo hebdomadário de partos devido à redução significativa aos domingos. Também a Lua exerce uma influência positiva, pois há uma elevação significativa no número de nascimentos de parto normal e cesariano na lua cheia.

Osciladores e marcapasso vs. sincronizadores e arrastadores

O isolamento anatômico de relógios biológicos foi uma etapa essencial na compreensão dos retardos e adiantamentos de fase nos ritmos biológicos. Na década de 70, demonstrou-se ser a via retino-hipotalâmica anterior a mais importante via aferente para atingir o principal marcapasso endógeno, o NSQ, que processa o sinal sob modulação de outros osciladores como a glândula pineal (vide Fig.2), influenciando o sono, o forrageamento, repouso/atividade, entre outros ciclos^{17,18, 25-27}. Nos primatas, os NSQ não parecem ser os únicos osciladores circadianos, pois a sua lesão não abole os ritmos da temperatura, sono paradoxal e secreção de cortisol^{4,27}. Atualmente, admite-se que a ordem temporal interna seja dada por um sistema multioscilar de marcapassos, permitindo ao homem sua antecipação a eventos ambientais²⁷. Assim, o núcleo geniculado ventrolateral parece modificar informações sobre intensidade de luz²⁸. Vias envolvendo rafe mediana, trato geniculado lateral, substância cinzenta, pineal, entre outros núcleos, influem na secreção de corticosteróides e serotonina²⁹.

Nas experiências de isolamento em cavernas, onde o voluntário fica isolado de pistas de tempo ambientais (zeitgeber), os relógios biológicos entram em regime espontâneo de livre curso em torno de 25,4 h, o que é repassado para ciclos como sono/vigília, temperatura, entre outros²⁷. Após a conclusão da experiência, as pistas externas de tempo arrastarão e reajustarão o marcapasso endógeno do espeleólogo voluntário, sincronizando-o com o dia externo de 24 h (rotação da Terra)²⁰. No entanto, a medição do tempo durante a permanência na caverna não bate com a do relógio biológico, que é de 25,3 h. Isto implica o atraso endógeno de 1,3 h/dia em função do ritmo do NSQ, tornando os seus "dias" de atividade e suas "noites" de sono mais compridas. Se o voluntário passou de janeiro a junho na caverna, por exemplo, nos seus cálculos ele estaria ainda no mês de maio^{4,26,27}. Esta diferença de mais de uma hora entre o relógio endógeno e o sincronizador exógeno (24 h) explica a habitual fadiga das segundas-feiras! A falta de trabalho no sábado e no domingo (pista de tempo social) faz o indivíduo ir à cama e levantar mais tarde, o que faz o seu relógio interno induzir um arrastamento natural de 2,6 h no fim de semana. Ao acordar para trabalhar na segunda-feira às 7 horas no seu relógio de pulso, equivaleria simplesmente às 4 horas da madrugada no seu relógio endógeno^{20,26}.

Outra dissonância ocorre em vôos transmeridianos ou transequatorianos onde há passagem abrupta de um fuso horário para outro, criando um descompasso entre

o marcapasso endógeno e o horário do novo ambiente (sincronizador): o recém-chegado é acometido de fadiga, um mal-estar inexplicável que durará horas ou dias (*jet lag*). Para reajustar o relógio biológico, o organismo prefere atrasar o seu ritmo endógeno de 25,3 h, pois já o faz desde a infância. Assim, quem voou no sentido leste-oeste sofre menos do que quem chegou em vôo oeste-leste, porque o horário no leste sempre é mais tarde. Por exemplo, um convidado que venha participar do Congresso Brasileiro de Anestesiologia em Natal (1990) sofrerá menos do *jet lag* se tiver chegado de Paris do que Los Angeles.

Conceitos de ritmicidade

Os ritmos biológicos se caracterizam pela ocorrência e repetição em intervalos regulares, influenciando de maneira previsível os eventos fisiológicos, comportamentais e patológicos relacionados com o ato anestésico (vide Tabela III). Embora a maioria dos ritmos sejam circadianos (do latim: *circa*, em torno; *dies*, dia), como o ciclo sono/vigília, secreção do hormônio do crescimento e testosterona, também existem ritmos ultradianos (mais de um ciclo em 24 h) como o piscar de olhos e batimentos cardíacos; nascimento e menstruação seriam ritmos infradianos^{4,25,30-32}. Como os ritmos são elementos organizadores da matéria viva e geneticamente determinados a nível de DNA^{2,27,30-32}, o ciclo C/E divide os animais em diurnos (homem, macaco) e noturnos (camundongo, barata)^{4,32}. Segundo Aschoff (1954), pistas de tempo ambiental, o "zeitgeber" (do alemão: *zeit*, tempo; *geber*, doador), podem sincronizar ou arrastar cada ciclo¹⁵. Na ausência de pista de tempo do ambiente, como ocorre nas experiências em caverna, os relógios endógenos atuam em livre curso no ritmo de 25,3 h. Este fato leva à marcação errônea do tempo pelo indivíduo isolado, pois se ele passou três semanas na caverna, o seu cálculo "endógeno" sempre estará aquém dos 21 dias, já que seus dias e noites serão sempre mais compridos na marcação "endógena"^{4,26, 30}. O relógio, o calendário, escala de trabalho, programas, fluxogramas são pistas sociais que funcionam como principais arrastadores do ritmo do Homem, ao contrário dos outros animais^{16,26}. Assim, pacientes lúcidos internados em UTI precisam saber se é dia ou noite, sob pena de alguns de seus ritmos entrarem em livre curso, como a temperatura, secreção de cortisol, provas de coagulação, entre outros, prejudicando a interpretação de dados clínicos e laboratoriais, bem como a otimização da terapêutica²⁶. A alternância da luminosidade na UTI, bem como a utilização de aparelhos de monitorização cujas telas diminuam de luminosidade

entre 22 h e 6 h, ajudam a resincronizar melhor o ritmo circadiano do paciente, evitando o aparecimento de discronose. Também deve-se evitar acender todas as luzes da UTI na passagem de plantão, pois um estímulo acima de 2.400 lux na passagem do dia para a noite, por exemplo, atrasa o relógio biológico (como se o dia continuasse); o contrário ocorre se o intenso estímulo luminoso fosse dado na passagem da noite para o dia; o relógio biológico adianta, como se o dia estivesse chegando mais cedo^{20,26}. A sincronização dos relógios in-

Cronofisiologia

Existe uma estabilidade relativa em torno das 24 horas, de parâmetros filogeneticamente adquiridos e geneticamente determinados ao longo da curva existencial do Homem (vide Tabela III). Estes valores fisiológicos e o sistema de neurotransmissores variam em função da hora do dia e da idade do paciente, já que a vida ocorre inexoravelmente no intervalo entre uma inspiração (nascimento) e uma expiração (morte)^{34,35}.

Tabela III - Variação circadiana da acrofase de parâmetros clínicos e fisiopatológicos no Homem sincronizado com repouso noturno (adaptado de Reinbeg & Smolensky, 1983; Moore-Ede e col., 1983; Muller e col., 1987; Beamer e col., 1987)

Horário	06 07 08 09 10 11 12					13 14 15 16 17 18					19 20 21 22 23 00					01 02 03 04 05 06				
	Manhã					Tarde					Noite					Madrugada				
Cortisol					8															
Pressão ocular					8															
Viscosidade (sangue)					8															
Catecolaminas					9															
Memória (curto prazo)					10															
Dor torácica					10															
Força muscular										14										
Humor e Vigor										14										
Memória (longo prazo)										14										
Frequência cardíaca										15										
Fluxo expiratório máximo										15										
Pressão arterial										16										
Débito cardíaco										16										
Performance esportiva										16										
Temperatura corporal										17										
Peso corporal														18						
Hiperacidez gástrica														19						
AVC hemorrágico														19						
Acidente aéreo														22						
Morte em cirurgia														22						
Crise de asma brônquica																			1	
Início de trabalho de parto																			1	
Resistência à anóxia																			3	
Dor de dente																			3	
AVC isquêmico																			3	
Angina instável (Prinzmetal)																			3	
Sensação de fadiga																			3	
Estimativa do tempo																			3	
ACTH																			4	
Nascimento																			5	
Morte																			5	

ternos aos eventos ambientais tem vantagem seletiva, pois o organismo é capaz de mobilizar mecanismos reguladores que são fisiologicamente diferentes nas diversas horas do dia e da noite. O avanço tecnológico conseguido pela energia elétrica e pelos vôos supersônicos redundaram em mudanças abruptas da homeostase, provocando variável desordem temporal interna (discronose)^{4,8,20}. Inclusive, a discronose encontrada em trabalhadores da noite ou de turnos alternantes repercute nefastamente na sua saúde, com redução de perspectiva de vida em torno de 10% (mortalidade mais precoce)³³.

A) Ciclo sono/vigília

Preferencialmente de ocorrência noturna (de 23 a 6 h), o sono ocupa 30% da vida do homem adulto, intercalado com o trabalho diurno. Os pacientes podem ser classificados, quanto ao sono, de três maneiras: 1) Quanto à quantidade de sono, podem ser matutinos (10 a 20%): despertam entre 5 e 7 h (ritmo adiantado); vespertinos (8 a 10%): tendência a acordar tarde (meio-dia), mas com a facilidade para trabalho noturno; e os

intermediários: acordar cedo ou tarde é indiferente³⁶. 2) Quanto à necessidade de sono, podem ser pequenos dormidores: satisfazem 5-6 h de sono; grandes dormidores: necessitam de 8 a 9:30 h de sono³⁷. 3) Quanto à qualidade do sono, podem ser bons dormidores: sem queixas; maus dormidores, apresentando modificações metabólicas (tendência à hipertermia) e humorais (elevação de adrenalina e cortisol), o que pode exigir uma pré-anestesia mais pesada com uso de hipnótico-sedativo³⁸. O adormecer coincide com a menor temperatura interna e o acordar ocorre na sua curva ascendente^{39,40}. A temperatura central de 35°C é o limite compatível com o aparecimento do sono paradoxal, o que explica a sua maior incidência e duração por volta das 3 h (batifase da temperatura)⁴¹. Este paralelismo explica a dificuldade de se iniciar o sono nas noites quentes do verão tropical, ao contrário das zonas temperadas. Uma hipertermia crescente, taquicardia e trismo dos masseteres numa anestesia com halotano serão mais sugestivos de hipertermia maligna, se for realizado no plantão da madrugada⁴². Como a ocorrência do sono paradoxal é circadiana, uma noite de sono perdida no plantão noturno somente será compensada na noite seguinte; se tentar dormir logo de manhã, a arquitetura incompleta do sono não fará a devida compensação⁴³.

Os pacientes com trabalho noturno sob iluminação artificial (tipógrafo, digitador, horista, entre outros) apresentam o ciclo sono/vigília invertido, bem como diversos parâmetros fisiológicos, o que passa a ser importante na abordagem anestesiológica. Foi detectada redução da perspectiva de vida entre trabalhadores noturnos da indústria têxtil³³. Entre as causas da mortalidade mais precoce destacam-se as cardiopatias isquêmicas, distúrbios gastrointestinais e psiquiátricos⁴⁴.⁴⁶ Habitualmente, estes pacientes noturnos sofrem de séria discronose, pois os hábitos dos seus familiares desorganizam-lhe a ordem temporal interna nos fins-de-semana e feriados.

O processamento mental da vigília apresenta flutuação ao longo das 24 h⁴⁷: elevação matutina em função da hiperatividade simpática; queda relativa entre 12 e 14 h (hora da "siesta"); nova elevação no final da tarde com pico às 22 h; o pior desempenho ocorre as 3 h da madrugada. Este decremento noturno da capacidade mental pode explicar a maior incidência noturna de mortes na aviação e em cirurgia. Não foi por acaso que os recentes acidentes nucleares de Three Mile Island e Chernobyl aconteceram de madrugada. Em relação à memória, a de curto prazo é mais eficaz de manhã; no período vespertino, a memória de longo prazo é mais ativa, facilitando o preparo de textos e discursos, por exemplo^{48,49}.

B) *Ciclo hidroeletrólítico energético*

Desde o início da vida no mar há três bilhões de anos, e a sua posterior manutenção nos animais terrestres em ambiente relativamente seco, os processos de reciclagem da energia solar no metabolismo aeróbico em meio aquoso circunscrito por membranas semipermeáveis vêm se constituindo em um notável modelo homeostático de sobrevivência conseqüente à seleção natural por mutações seqüenciais⁶. Na teoria da homeostase antecipativa, o teor do líquido infra e extracelular, as enzimas e os neurotransmissores têm a variação circadiana^{20,32,35,42}. Se na preparação do indivíduo para a vigília há diminuição da melatonina, acompanhada do pico de ACTH no final da madrugada (vide Tabela III), a elevação de cortisol aparece às 8:00 h, seguindo-se um maior estímulo do TSH sobre a tireóide e aumento de efeito da insulina na captação de glicose^{25,50}. No entanto, a simples tricotomia antes de cirurgia cardíaca pode introduzir um novo pico de corticosteróides, o que deve ser levado em conta na pré-anestesia neste tipo de cirurgia⁵¹. Há uma homeostase preventiva de perda noturna de fluidos e sais minerais ingeridos na vigília precedente: deitar-se de dia (como na "siesta" vespertina) aumenta o volume urinário, com maior eliminação de sódio e cálcio, o que não ocorre no repouso noturno. Uma reposição de cristalóides durante o dia resulta na excreção de sódio 15 vezes maior do que à noite, o que pode ser relevante na avaliação da natriurese como medida de monitorização de uma anestesia, inclusive há uma maior potência matutina dos natriuréticos⁵². Na posição supina que representa uma postura vertical ao eixo gravitacional da Terra, há um desvio de cerca de 500 ml de líquido dos membros inferiores para os vasos troncoencefálicos com aumento da PVC, o que leva ao aumento da natriurese (durante o dia) de paciente não cardíaco^{53,54}. Não há esta elevação de excreção de sódio no deitar noturno, uma vez que o pico plasmático do fator natriurético atrial somente ocorre às 4 h da madrugada⁵⁵. Stanbury & Thompson⁵⁶ demonstraram que a ingestão de 1 litro de água provocava diurese de 16ml/min às 10 h, contra 8 ml/min às 15 h. Esta maior capacidade renal de eliminar sais e líquidos de dia, juntamente com a maior potência dos diuréticos (em particular os natriuréticos) nesta fase do dia, deve ser levada em conta na anestesia para transplantes renais, por exemplo^{42,55,56}. Também é muito importante a compreensão da ritmicidade do íon potássio, pois níveis abaixo de 3 ou acima de 6 mEq/l têm repercussões danosas sobre o músculo cardíaco, sobretudo quando a atual civilização valoriza em demasia o saber do cloreto de sódio na dieta, em detrimento da ingestão de potássio^{42,50}. Durante a noite, o K⁺ permanece preferencialmente

dentro da célula, em parte pela ação da testosterona e do hormônio do crescimento (anabolismo protéico); de manhã, o cátion tem efluxo facilitado para o extracelular, destacando-se entre suas funções o papel coadjuvante da insulina na entrada da glicose na fibra muscular⁵⁰. O organismo tem dificuldade de se livrar da sobrecarga potássica na fase noturna por excreção urinária, pois o pico plasmático de aldosterona somente ocorre de madrugada²⁰. A infusão contínua de 37 mEq de KCl por uma hora resultou em elevação do nível plasmático à meia-noite, 40% a mais do que ao meio-dia, assim como a elevação da onda T (derivação V5) foi apenas de 18%, em contraste com grande elevação à meia-noite (52%)²⁰. O influxo noturno de K⁺ justifica o aumento das crises noturnas da paralisia familiar periódica, o que é agravante para o uso da succinilcolina na anestesia destes pacientes^{42,50}. Fica evidente que o uso de succinilcolina em anestesia de madrugada exige maiores cuidados pelo risco de hiperkalemia, sobretudo em queimados, cardíacos e portadores de doenças musculares crônicas.

Numerosas interconexões nervosas entre os núcleos lateral e ventro-medial e o NSQ do hipotálamo explicam a importância da luz no forrageamento: nas espécies noturnas, a luz reduz intensamente o beber e o comer, enquanto nas espécies diurnas a escuridão é "inibidora" do apetite^{24,57}. Não é por acaso que o número elevado de lux é boa norma de "marketing" para padarias e restaurantes populares! Na óptica cronobiológica, a ingestão noturna de alimento favorece a obesidade, pois o alimento ingerido favorece a síntese protéica e aumento do depósito de gordura em decorrência da diminuição da função noradrenérgica e do aumento da função anabolisante^{25,58,59}. Para perder peso, a maior carga calórica deve ser matutina, pois os carboidratos serão utilizados como fonte energética imediata e pela maior ação da insulina na glicogênese³². O obeso deve evitar assaltar a geladeira à noite! Embora não atenda aos padrões estéticos atuais, gordura a mais na estrutura corporal pode ser um elemento indispensável à sobrevivência do animal. A disponibilidade de alimento é um importante "zeitgeber" para aves que fazem migrações sazonais e que não hibernam durante o inverno: na época da migração, apresentam um aumento corporal em gordura de 15 a 40% pela sua maior reserva calórica. Antes do aparecimento da agricultura há seis mil anos e da atual capacidade tecnológica de armazenar alimento, a migração era indispensável para suportar o inverno rigoroso, pois o Homem era apenas caçador e coletor de frutos. O pânículo adiposo funcionava como reserva calórica e protetor da dispersão do calor. Obesidade acima de 50 anos apenas significaria reserva calórica diante de perspectiva de es-

cashez alimentar. Há um milhão de anos, a idade avançada se constituía em importante fator limitante para o Homem na competição grupal pelo escasso alimento do inverno^{2,32,59}.

Cronopatologia

Ao lado da patologia sazonal humana nas zonas temperadas^{7,22-25}, há variação circadiana na manifestação de sinais e sintomas de numerosas doenças com repercussão no diagnóstico, na terapêutica e também na anestesia (vide Tabela III). A faixa de variabilidade ao longo das 24 horas pode favorecer o aparecimento de resultados falsos-positivos, como taxas indicativas de hiperfunção adrenal em sangue coletado de manhã ou de hipocoagulabilidade sangüínea em testes do início da noite^{4,25,55}, ou, então, falsos-negativos, tais como níveis diminuídos de testosterona ou hormônio do crescimento em sangue coletado à tarde^{41, 25}. Maior sensibilidade dolorosa e sonora à noite, aumento de choro no berçário e do número de óbitos de madrugada são fatos médicos de ocorrência circadiana^{25,32}, que acontecem paralelamente ao aumento noturno de fobias infantis (escuro, fantasmas) e lendas folclóricas ligadas a medos noturnos (lobisomem, vampiros). Os sistemas cardiovascular, nervoso central, respiratório, renal e gastroentérico apresentam variação circadiana de interesse anesthesiológico, pois a variabilidade cronestésica pode influenciar a acrofase (hora de maior resposta) ou a batifase (menor efeito) dos medicamentos^{4,25,31,32}.

A) Sistema cardiovascular

A partir do meio-dia, iniciam-se os valores máximos de pulso e pressão arterial⁶⁰, apenas diminuindo no transcorrer da noite, onde atinge a batifase a perfusão de diversos órgãos importantes da economia⁵⁵ (vide Fig. 4). É relevante a maior vulnerabilidade e variabilidade do hipertenso e do paciente idoso^{34,61}, tornando-os pacientes de risco em anestesia. Enquanto a crise de angina instável (Prinzmetal) ocorre mais às 3 h⁶², decorrente do desequilíbrio colinérgico vs. beta-adrenérgico, favorecendo o espasmo coronariano, a dor torácica na angina estável é mais freqüente de manhã, coincidindo com o início do aumento do tônus simpático, ao lado da maior adesividade^{63,64}. As modificações do simpático e das plaquetas, aliadas ao aumento da instabilidade elétrica do coração, justificam o pico de enfarte agudo do miocárdio às 10 h, inclusive com a acrofase de mortes de causa cardíaca às 11 h (batifase às 22 h)^{63,66}. Também a pressão intra-ocular está mais aumentada de manhã (8:00 h) do que à noite⁶⁸. Estas variações cronestésicas de maior instabilidade cardiovascular,

sobretudo vespertina, passam a ser relevantes na condução de anestesia para cirurgia em pacientes cardíacos descompensados ou no feocromocitoma.

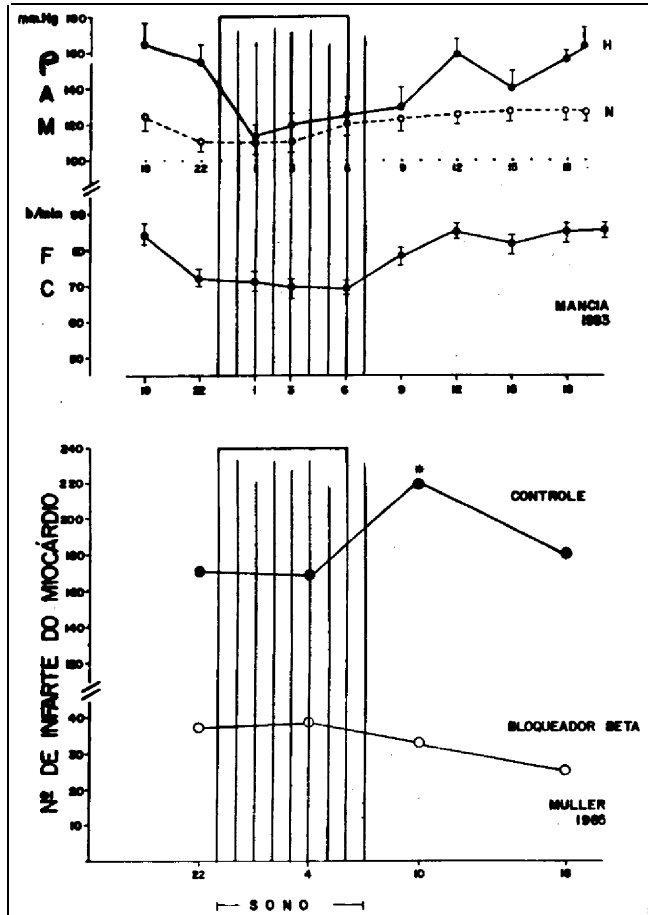


Fig. 4 O aumento de atividade do sistema simpático no final da manhã coincide com o pico de enfarte agudo do miocárdio às 10 h, o que é passível de reversão pelo bloqueio beta; o tônus adrenérgico aumentado no período vespertino com elevação da freqüência cardíaca e da pressão arterial também explica o pico de acidente vascular cerebral às 17 h.

B) Sistema respiratório

Desde o século XVII já se conhecia a maior incidência de crises de tosse e de asma brônquica durante a noite. Reinberg e col. demonstraram o aumento da sensibilidade brônquica à acetilcolina e à histamina a partir da meia-noite, o que explica a maior freqüência de crises de asma brônquica de madrugada por evidente diminuição da complacência pulmonar. Esta maior reatividade brônquica à histamina e à acetilcolina pode ocorrer da diminuição do tônus autonômico, diminuição

dos níveis de cortisol e catecolaminas, bem como altos níveis séricos de histamina, levando a uma diminuição da complacência pulmonar^{25,31,32} (vide Fig. 5). Justifica-se, pois, uma maior atenção do anestesiolegista para o emprego na madrugada de substâncias potencialmente liberadoras de histamina, como o cremophor, d-tubocurarina, dextran, morfina, atracúrio⁴²; em particular, a succinilcolina que, além de ser potencialmente liberadora de histamina, pode provocar hiperkalemia⁴².

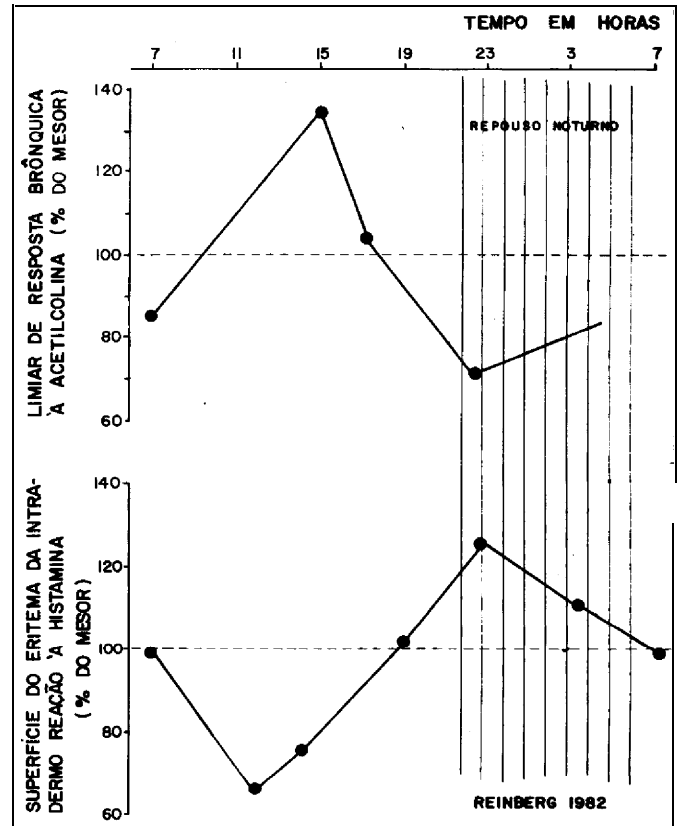


Fig. 5 A hiperreatividade brônquica a estímulos colinérgicos e histaminérgicos a partir da meia-noite justifica o aumento de doses de medicamentos dilatadores, como a aminofilina na crise de asma da madrugada em relação à da manhã.

C) Trato gastroentérico

A maior secreção de ácido clorídrico ocorre a partir das 18 h, inclusive com aumento de acidez, o que passa a ser mais um complicador noturno para o desencadeamento de Síndrome de Mendelsohn, na eventual aspiração do conteúdo gástrico^{42,69}. Assim, o uso do bloqueador H2 da histamina para reduzir a secreção ácida noturna do estômago é imperativo nas anestésias de urgência em paciente de estômago cheio^{42, 55}.

Ritmo de trabalho e a anestesia

Nos dez mil anos da atual civilização, é notório que as pressões sócio-econômico-culturais, na ânsia de atender a necessidades e assegurar a manutenção dos direitos inalienáveis do Homem, podem ser o fator desencadeante de discronose, seja no trabalho noturno (plantão, turno alternante), seja nas viagens aéreas por vários fusos horários^{4,25,31,32}. O desempenho e a fadiga apresentam variabilidade durante as 24 h, embora as empresas não admitam esta flutuação do ponto de vista estritamente econômico: o pior desempenho ocorre às 3 h da madrugada. É evidente que, para manter a melhor performance no final da tarde e início da noite, a motivação e a personalidade do trabalhador, além do horário de trabalho, são importantes⁴⁷⁻⁴⁹. A profissão do paciente é um dado de identificação a ser valorizado na entrevista pré-anestésica, pois o trabalho noturno ou de turno alternante induz a desordem temporal interna, como também piloto ou comissário de vôos internacionais (transmeridianos) podem apresentar discronose, com inversão de pico de várias funções fisiológicas (diurese, pressão arterial, força muscular, entre outras)⁴⁷⁻⁴⁹. Além disso, os trabalhadores noturnos estão mais sujeitos a doenças cardíacas isquêmicas e a morte precoce^{33, 44}. No trabalho de plantão, o anestesiológico estará mais sensível à inalação dos gases anestésicos, pois o horário noturno aumenta a cronotoxicidade dos anestésicos em função da menor atividade hepática, diminuição da capacidade vital, menor diurese, o que aumenta o efeito residual a nível do sistema nervoso central, prejudicando o humor, a memória e o sono, além da potenciação de possíveis efeitos hepatotóxicos e teratogênicos^{25, 42}. Apesar de estar sincronizado com horários, escalas, calendários, o anestesiológico está geneticamente programado para atividade diurna. Melhor adaptação à atividade de plantão noturno ocorre em profissionais tipo vespertino³⁶ e de faixa etária menos avançada, pois o grau de oscilação do marcapasso endógeno é inversamente proporcional à idade³⁴. Para manter a ordem temporal interna, nada mais reparador na sua vida profissional do que um merecido período de férias!

Um exemplo de observância das leis da natureza na preservação da ordem interna é o do jangadeiro. Ao alvorecer, aproveitando a brisa da terra que esfriou mais rapidamente do que a água do mar, abre a vela ao vento: a massa de ar sobre o mar, mais quente, sobe, sendo substituída pelo ar frio que estava sobre a terra; ao entardecer, retorna à praia aproveitando a brisa do mar, já que a água está mais fria do que a terra. Este quadro

ficará mais ecológico se for época de lua cheia (preamar mais alta). Um exemplo de uma discronose foi a das Olimpíadas de Seul/88. Se na Copa de 70 no México, a medicina esportiva brasileira procurou aumentar a taxa de hemoglobina da equipe brasileira de futebol, deslocando-a três meses antes para regiões mais elevadas, a fim de suportar a baixa pressão de oxigênio na capital asteca, tal cuidado não ocorreu com a diferença de fuso horário entre Brasil e Coréia. Enquanto a equipe americana permaneceu quatro semanas no Japão (mesmo fuso), a equipe de remadores brasileiros viajou alguns dias antes da competição e tiveram uma atuação apenas satisfatória, apesar de estarem no máximo de seu vigor físico: enquanto as equipes que tinham chegado há três semanas mantinham as suas marcas anteriores na disputa vespertina, por estarem sincronizadas com o horário local, os remadores brasileiros também tinham remado "a tarde em Seul", mas com a mesma disposição física da "madrugada brasileira" (batifase do vigor físico). Mills e col. demonstraram que o relógio biológico no reajuste do fuso horário tem dificuldade em avançar. Assim, um avanço de fase de 8 horas exigiria duas semanas para o reajuste: o sistema circadiano, em lugar de avançar 8 h, prefere atrasar 16 horas no sentido contrário dos ponteiros do relógio^{70, 71}.

No Brasil e em outros países está se adotando o horário de verão (adiantamento de uma hora) no sentido de economizar energia elétrica esquecendo-se de que se trata de um país continente e da existência de um relógio endógeno (25,3 h) que há milhões de anos sincroniza com o relógio da rotação da Terra (24 h). Uma prova desta diferença está nos dados fornecidos pelas companhias distribuidoras de energia elétrica: enquanto a economia em São Paulo na hora de pico foi de 5,0% em Natal foi apenas de 0,7%, por estar mais próxima do Equador. O horário de verão está sendo questionado como perturbador do rendimento no trabalho e no aprendizado escolar⁷². Na Bélgica, houve aumento de acidentes de trânsito nos primeiros domingos do horário de verão, em virtude do deslocamento de fase em uma hora³⁴.

A abordagem cronoanestesiológica permite um novo enfoque na monitorização do paciente e na otimização do emprego de medicamentos no ato anestésico circadianamente. Um exemplo demonstrativo de cronoterapêutica e o emprego do bloqueador beta em doenças cardiovasculares, pois é importante a manutenção da harmonia entre os osciladores e os sincronizadores (vide Figs. 5 e 6). Felizmente, o efeito cronérgico protetor do propanolol ocorre no horário de maior incidência de enfarte do miocárdio (10 h)^{63,64}. Já nos portadores de

angina instável, o bloqueador beta passa a ser prejudicial por reduzir o efeito dilatador coronariana (beta), sobretudo de madrugada (vide Fig. 6)⁶². Conseqüentemente, o usuário de propranolol não deve ingerir doses fixas de 8/8 h: uso de maior dose matutina e menor dose noturna resultará em melhor efeito cardioprotetor e menor efeito colateral de broncoespasmo noturno. Esta abordagem cronérgica não é válida, se o paciente é portador de discronose, como os pacientes que sejam horistas de trabalho noturno ou pilotos internacionais.

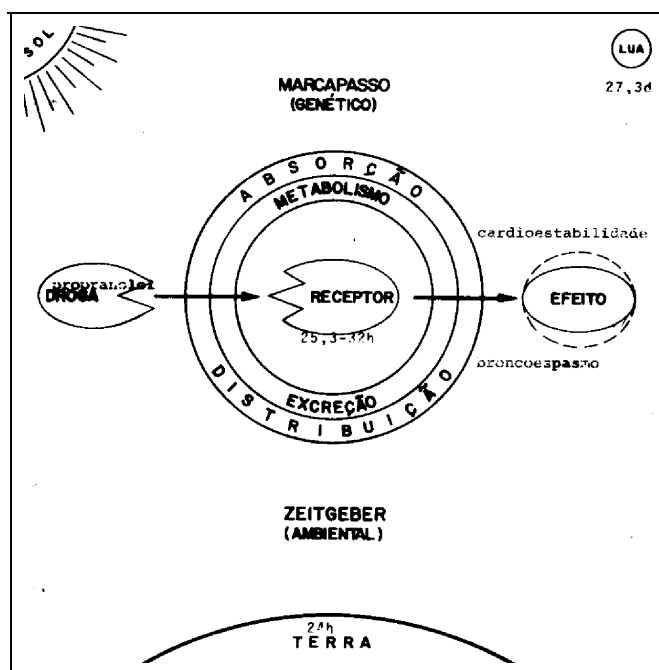


Fig. 6 Fatores cronotéticos e cronocinéticos explicam a maior eficácia cardioestabilizadora do propranolol pela manhã, enquanto a noite aumenta o risco de espasmo brônquico e de crises de angina estável.

Único animal dotado de imaginação e originário da poeira cósmica estelar, o Homem está genética e evolutivamente planejado para enfrentar homeostaticamente as variações previsíveis diárias, sazonais ou anuais. O potencial genético de sua adaptação está armazenado nos seus 46 filamentos de DNA de cada uma de seus 80 trilhões de células (exceto as hemácias), capacitando-o a antever mudanças ambientais que ponham em risco o equilíbrio de forças que lhe asseguram a vida na Terra. Devemos estar conscientes de nossa capacidade e limitação, pois nosso maior trunfo sempre foi a capacidade de pensar sobre os momentos imediatamente anteriores da linha da vida e de antever aqueles sucessivamente posteriores. Como

dizia S. Agostinho: "O tempo é como um rio feito de eventos que se sucedem e a sua corrente é muito forte: mal surge alguma coisa, logo é arrastada para longe."

Vale N B, Moreira L F S, Sousa M B C - A cronobiologia e o anestesiolegista.

Esta breve revisão sumariza o atual conhecimento sobre a existência de uma ritmicidade intrínseca nos processos biológicos em todos os seres vivos diretamente relacionados com mecanismos homeostáticos. Nos animais inferiores e nos indivíduos sadios ou doentes, ritmos circadianos podem ser encontrados sob controle psiconeuroendócrino, podendo ser arrastados por sincronizadores ("zeitgeber") do meio ambiente. A compreensão e valorização de ritmos de periodicidade diversa podem ser fundamentais para melhor entendimento de funções fisiológicas do paciente durante o ato anestésico. Também são discutidos os prováveis mecanismos pelos quais alterações estruturais do dia-a-dia fornecem pistas sociais estereotipadas que podem modificar hábitos de sono, de alimentação, temperatura interna, ritmos hormonais e o ciclo claro/escuro.

Unitermos: CRONOBIOLOGIA: ritmicidade circadiana

Vale N B, Moreira L F S, Souza M B C -La cronobiologia y el anesthesiólogo.

Esta breve revisión resume el actual conocimiento sobre la existencia de una ritmicidad intrínseca en los procesos biológicos en todos os seres vivos directamente relacionados con mecanismos homeostáticos. En los animales inferiores y en los individuos saludables o enfermos, ritmos circadianos pueden ser encontrados bajo control psiconeuroendócrino, pudiendo ser arrastrados por sincronizadores ("Zeitgeber") del medio ambiente. La comprensión y valoración de ritmos y periodicidades desiguales pueden ser fundamentales para mejor entendimiento de funciones fisiológicas del paciente durante el acto anestésico. También son discutidos los probables mecanismos por los cuales alteraciones estructurales del día a día dan pistas sociales estereotipadas que pueden modificar hábitos de sueño, de alimentación, temperatura interna, ritmos hormonales y el ciclo claro/oscuro.

REFERÊNCIAS

1. Hawking S W - Uma breve história do tempo do Big Bang aos buracos negros. Ed. Rocco, S. Paulo, 1989.
2. Haaf G - Die Neue Geschichte von Adam und Eva. P. Verlag, Gutersloh, 1979.
3. Jastrow R - A arquitetura do universo. Ed. 70, Lisboa, 1988.
4. Cipolla-Neto J, Marques N, Menna-Barreto L S - Introdução ao estudo da cronobiologia. Ed. Ícone, S. Paulo, 1988.
5. Sournia J, Ruffie J - As epidemias na história do homem. Ed. 70, Lisboa, 1986.
6. Anoklin P - Biology and Neurophysiology of the conditioned reflex and its role adaptative behavior. Pergamon Press, Oxford, 1974.
7. Kippert F - Chrono-colloquium on the origin of circadian rhythms. J Interdisc Cycle Res, 1985; 16:74-84.
8. Halberg F, Halberg E, Barnum C P, Bitner J J - Physiologic 24-hour periodicity in human being and mice, the light regimen and daily routine. In: Ed. Withrow (ed.). Photoperiodism and related phenomena in plants and animals. AAAS Washington 1959; 55:803-878.
9. Bíblia Sagrada - Ed. Paulinas, Rio de Janeiro, 1955.
10. Kaiser I H, Halberg F - Circadian periodic aspects of birth. Am N Y Acad Sci, 1962; 98:1056.
11. Mairan de J J - Observation botanique. Paris, 1729, Histoire de l'Académie Royale des Sciences, p. 35.
12. Candolle de A P - Physiologie Végétale. B. Jeune, Paris, 1832.
13. Bunning E - The physiological clock. Spring Verlag, N York, 1964.
14. Virey J J - Ephémérides de la vie humaine ou recherches sur la révolution journalière et la périodicité de ses phenomenes dans la santé et les maladies, Paris. These de la Faculté de Medicine, 1814.
15. Aschoff J - Zeitgeber der tierischen tagesperiodik. Naturwissenschaften, 1954; 41:49-56.
16. Richter C P - Biological clocks in medicine and psychiatry. Springfield Ill CC Thomas, 1965.
17. Moore R Y, Eichler V B - Loss of a circadian adrenal corticosterone rhythm following suprachiasmatic lesions in the rat. Brain Res, 1972; 42:201-206.
18. Stephan F K, Zucker I - Circadian rhythms in drinking behavior and locomotor activity of rats are eliminated by hypothalamic lesions. Proc Natl Acad Sci USA, 1972; 69:1583-1586.
19. Cannon W B - Organization for physiological homeostasis. Physiol Rev, 1929; 9:399-431.
20. Moore-Ede R C, Martin C - Physiology of circadian rhythmicity timing system. Predictive versus reactive homeostasis. Am J Physiol (Regulatory Integrative Comp Physiol 19), 1986; R735-752.
21. Choissnel E - Le cycle annuel de l'atmosphère. Science et Vie, 1988; 163:4-13.
22. Testard-Vaillant P - Mieux de novembre et moins d'avril. Science et Vie, 1988; 163:112-121.
23. Sardon J P - Amours d'été, enfant de printemps. Science et Vie, 1988; 163:139-146.
24. Eastwood M R, Whitton J L, Kramer P M - Infradian rhythms. A comparison of affective disorders and normal persons. Arch gen psychiatry, 1985; 2: 295-299.
25. Reinberg A, Smolensky M H - Biological rhythms and medicine. Spring Verlag. N York, 1983.
26. Moore-Ede M C, Czeisler C A, Richardson G S - Circadian timekeeping in health and in disease. Med Progress, 1983; 309:469-476.
27. Takahashi J S, Zatz M - Regulation of circadian rhythmicity. Science, 1982; 217:1104-1111.
28. Hale P T, Sefton J - A comparison of the visual and electrical response properties of cells in the dorsal and ventral lateral geniculate nuclei. Brain Res, 1978; 151:591-595.
29. Kordon C, Héry M, Szafarczky A, Ixart G, Assenmach I - Serotonin and the regulation of pituitary hormone secretion and neuroendocrine rhythms. J Physiol (Paris), 191; 77:489-496.
30. Aschoff J, Daan S, Gross G A - Vertebrate circadian system. Spring Verlag, N York, 1982.
31. Reinberg A - La Chronopharmacologie. La Recherche, 1982; 13:478-489.
32. Luce G G - Biological rhythms in human and animal physiology. Dover Pub Inc, N York, 1971.
33. Teiger C, Laville A, Lortie N - Travailleurs de nuit permanents, rythmes circadiens et mortalité. Le Travail Humain, 1981; 44:71-92.
34. van Gool W H, Mirmiram M - Aging and circadian rhythms. Prog Brain Res, 1986; 70:255-277.
35. Wirz-Justice A - Circadian rhythms in mammalian neurotransmitters receptors. Prog Neurobiol, 1987; 29:219-259.
36. Horne J A, Ostberg OA - A self-assessment questionnaire to determine morningness/eveningness in human circadian rhythms. Int J Chronobiol 1976; 4:97-110.
37. Webb W B, Friel J - Sleep stage and personality characteristics "natural" long and short sleepers. Science, 1971; 171:587-588.
38. Kirstine A, Lomeny M, Osvald I - Physiological and psychological differences between good and poor sleepers. J Psychiat Res, 1986; 20:301-316.
39. Zuley J, Wever A - Interaction between the sleep-wake cycle and the rhythm of rectal temperature. In: J Aschoff, S Daan, G A Gross (eds). Vertebrate Circadian System. Spring Verlag. N York, 1982.
40. Benoit O - Physiologie du sommeil. Masson, Paris, 1984.
41. Jouviet M, Buda G, Debily G, Dittmar A, Sastre J p - Hypothermie et sommeil paradoxal. I. Chat pontique sans îlot hypothalamohypophysaire. CRAcad Sci, Paris, 1988; 3: 228.
42. Goudsouzian N, Karamanian A - Physiology for anesthesiologist. Appleton-Cent Corfts, Connecticut, 1984.
43. Webb E B - Biological rhythms, Sleep, Performance-John Willie & Sons, 1982.
44. Akerstedt T - Work schedules and sleep. Experiential, 1984; 40:417-422.
45. Costa A, Apostoli P, d'Andréa F, Gaffuri F - Gastrointestinal and neurotic disorders in textile shift workers, In: A Reinberg (ed.) Night and shift work, biological and social aspects. Pergamon Press, Oxford, 1981.
46. Keller M, Haider M, Kundi M, Cewinka R, Katschnin H, Kuffurle B - Possible relations of irregular working hours to psychiatric, psychosomatic diseases. In: A Reinberg (ed) Night and shifts work, biological and social aspects. Pergamon Press, Oxford, 1981.
47. Blake M J F - Time of day effects on performance in arrange tasks. Psychonomic Sci, 1967; 9:349-350.
48. Colghoun W P - Biological rhythms and human performance. Acad Press, London, 1971.
49. Folkard S, Monk T H - Circadian rhythms in human memory. Brit J Psychol, 1980:71:295.
50. Goldemberg E - Alterações do equilíbrio hidro-eletrolítico e ácido-básico. Guanabara Koogan, Rio, 1973.
51. Czeisler C H A, Moore-Ede M C, Regenstein Q, Kirsch E S, Fang V S, Ehrlich E N - Episodic 24-hour cortisol secretory patterns in patients awaiting elective cardiac surgery. J Clin Endocrinol Metab, 1976; 42:273-283.
52. Kas DA, Sulzman F M, Fuller CA, Moore-Ede M. C - Renal responses to central vascular expansion in conscious primates Am J Physiol, 1980; 259: F343-F-351.
53. Sjostrand T - The regulation of blood distribution in man. Acta Physiol Scand, 1952; 26:312-327.
54. Vagnuci A H, Shapiro A P, MacDonald R H - Effect of upright posture on renal electrolytes cycles. J Appl Physiol, 1969; 26:720-731.

55. Reinberg A - Rythmes biologiques et médicaments. *Path Biol* 1988; 36:1093-1098.
56. Stanbury S W, Thompson A E - Diurnal variations in electrolyte excretion. *Clin Sci Mol Med* 1951; 10:267-293.
57. Sulzman F M, Fuller C A, Moore-Ede M C - Feeding synchronizes primate circadian rhythms. *Physiol Behav*, 1977; 18:775-779.
58. Turton B, Keegan T - Circadian variation of plasma catecholamines, cortisol, and immunoreactive insulin concentrations in supine patients. *Clin Chem Acta*, 1974; 55:389-397.
59. Maho Y - Animaux: survie par le poids. *Science et Vie*, 1988; 163:70-76.
60. Mancia G, Ferrari A, Gregorini L, Parati G, Pomiddosi G, Nertinieri G, Grassi G, Rienzo M, Redotti A, Zanchetti A - Blood pressure and heart rate variabilities in normotensive and hypertensive human beings. *Circ Res*, 1983; 53:96-104.
61. Engel B T, Talan M I - Diurnal patterns of hemodynamic performance in nonhuman primates. *Am J Physiol*, 1987; 253: R779-785.
62. Kuroiwa A - Symptomatology of variant angina. *Jpn Circ Res*, 1978; 42:459.
63. Koskenvuo M - Cardiovascular stress and sleep. *Annals Clin Res*, 1987; 19:110-113.
64. Muller J E, Ludmer P L, Willich S N, Tofler G H, Aylmer G, Klangos I, Stone P H - Circadian variation in the frequency of sudden cardiac death. *Circulation*, 1987; 75:131-138.
65. Decousus M A, Crose M, Lévi F A, Jaubert J G, Perpoint B M, Benadonna J F, Reinberg A, Queneau P M - Circadian changes in anticoagulant effect of heparin infused at a constant rate. *Br Med J* 1985; 290:341-344.
66. Beamer A D, Lee T A, Cook E F, Donald D A, Rouan G W, Weisberg H C, Goldman L - Chest pain study group - Diagnostic implications for myocardial ischemic of circadian variation of the onset of the chest pain. *Am J Cardiol* 1987; 60:998-1002.
67. Agnoli A, Manfredi M, Mossuto L, Piccinelli A - Rapport entre les rythmes héméronyctaux de la tension artérielle et sa pathologie de l'insuffisance vasculaire cérébrale. *Rev Neurol (Paris)*, 1975; 131:597-606.
68. Katavisto M - The diurnal variations of ocular tension in glaucoma. *Acta Ophthalmol*, 1965; supp 78:1-3.
69. Moore JG, Halberg F - Is there a circadian rhythm of gastric acid secretion and mucosal resistance in man? *Ann Rev Chronopharmacol*, 1986; 3:393-404.
70. Mills J N, Minors D S, Waterhouse J M - The circadian rhythms of human subject without timepieces or indication of the alternation of day and night. *J Physiol (London)* 1974; 240:567-594.
71. Mills J N, Minors D S, Waterhouse J M - The circadian rhythms of human subject without timepieces or indication of the rhythms. *J Physiol (London)*, 1978; 285:455-470.
72. Testard-Vaillant P - Midi à quatorze heures: on cherche encore. *Science et Vie*, 1988; 163:131-133.